Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

Wirkung von Methohexital auf das EEG und die Einzelneurone des sensomotorischen Cortex bei Katzen

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ulrich Georg Oertel

aus Rheinböllen

1964

7627

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen
Direktor : Professor Dr. W. Dick

Wirkung von Methohexital auf das EEG und die Einzelneurone des sensomotorischen Cortex bei Katzen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ulrich Georg Oertel
aus Rheinböllen

- 1964 -

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. dent.,
Dr. med. E. F r ö h l i c h

1. Berichterstatter:
Professor Dr. med. W. D i c k

2. Berichterstatter:
Professor Dr. med. J. H i r s c h m a n n

Meinem verehrten, durch tragischen
Unglücksfall ums Leben gekommenen Lehrer und Doktorvater,
Professor Dr. med. Heinz-Joachim B a r k,
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 1
Pharmakologie des Mittels	Seite 4
Methodik der Untersuchungen	Seite 6
I. Präparation	Seite 6
II. Beatmung und Narkose	Seite 7
III. Ableitetechnik	Seite 8
Ergebnisse	Seite 10
I. EEG-Veränderungen bei Methohexitalnarkose	Seite 10
II. Wirkung von Methohexital auf die Aktivität der einzelnen Neurone	Seite 20
III. Beziehungen zwischen EEG und Einzelzellentladungen während der Narkose	Seite 27
IV. Statistische Auswertung der Beziehungen	Seite 32
Diskussion	Seite 37
Zusammenfassung der Ergebnisse	Seite 41
Literaturverzeichnis	Seite 42

Einleitung

Beobachtungen von Hirnströmen gehen schon ins 19. Jahrhundert zurück. Caton (18) bemerkte 1874 elektrische Schwankungen des Gehirns bei Kaninchen und Affen als Anzeichen einer elektrischen Aktivität. Beck (5), der 1890 Potentialschwankungen der Sehrinde des Gehirns beim Hund feststellte, sah wohl als erster, dass sich diese in Narkose verändern. Mit der Erfindung des Einthoven'schen Saitengalvanometers und seiner Anwendung durch Neminski (52), 1906, war es möglich die elektrischen Erscheinungen durch Hirnstrommessungen an Hunden deutlicher zu machen.

Berger (9) ist mit seinen Ableitungen, 1924, der Entdecker des von ihm benannten Elektroencephalogramms beim Menschen. Seine mit primitiven Apparaten gewonnenen Ergebnisse, in der damaligen Zeit stark angezweifelt, besitzen noch heute Gültigkeit. Als erster beschreibt er Wirkungen einzelner Narkosemittel (Chloroform, Evipan, Avertin, Luminal, Pernocton) und fast alle wesentlichen Befunde des Narkose-EEG.

1934 fand Berger seine Bestätigung mit den Beobachtungen von Adrian und Matthews (1) von EEG-Veränderungen im Tierversuch bei Aether und Barbitursäurederivaten. Seitdem sind zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten über den Einfluss von Anaesthetica auf das EEG erschienen; von Range (54), der Versuche an Kaninchen machte, und von Derbyshire, Rempel, Forbes und Lambert (26), die bei Katzen Veränderungen in Aether- und Avertinnarkose registrierten. Neben Arbeiten von Beecher (6,7,8) seien aus der Vielzahl noch die

zusammenfassenden Berichte von B r a z i e r (14) und S c h n e i d e r und Mitarbeitern (57,58) erwähnt.

Die Entdeckung der Krampfströme unter Medikamenteinwirkung durch F i s c h e r , 1933, und die Beschreibung der Befunde beim epileptischen Anfall durch G i b b s und Mitarbeiter (31,32,43) sind die Anfänge der bedeutungsvollen EEG-Diagnostik von Hirnerkrankungen.

Systematische Untersuchungen des menschlichen EEG in Narkose sind von S c h n e i d e r und Mitarbeitern (59,6o) durchgeführt worden, ebenso von B i c k f o r d und Mitarbeitern (1o,11,12,42). 195o beschrieben C o u r t i n , B i c k f o r d und F a u l c o n e r (19,2o) die Korrelationen des EEG mit dem klinischen Ablauf der Narkose (siehe G u e d e l (36), Stadien und Reflexe bei Aethernarkose); sie führten erstmals den Begriff " EEG-Stadien der Narkose " ein und gaben die Möglichkeit einer automatischen EEG-Kontrolle der Narkose an.

Mit Mikroelektrodenuntersuchungen an einzelnen Neuronen begann 1952 ein neues Forschungsgebiet, und in den letzten Jahren gewinnen die Gleichspannungsmessungen an der Hirnrinde von C a s p e r s (16,17) zunehmende Bedeutung für die Deutung des EEG. Wenn auch bei Verwendung von Muskelrelaxantien in der Anaesthesie die Narkosetiefe am besten aus Amplitude und Frequenz der EEG-Wellen bestimmt werden kann, so ist doch über die Entstehung der elektrischen Potentiale, ihre Beeinflussbarkeit und gegenseitigen Beziehungen wenig Genaues bekannt.

Es besteht noch keine Einigung über den bevorzugten lokalisatorischen Angriff der verschiedenen Narkosemittel. F r e n c h und Mitarbeiter (28) glaub-

ten an eine spezielle Wirkung der Anaesthetica auf das reticuläre System, dessen Untersuchungen von M o r u z z i (49,5o) und M a g o u n (47,51) manche Aufklärung in das Problem des Wach-Schlafzustandes brachten. Doch ist B r a z i e r (13,14,15) zu dem Schluss gekommen, dass die Barbiturate erst auf den Cortex und dann erst auf subcorticale Zentren wirken. C r e u t z f e l d t , B a r k und F r o m m (22) haben sich eingehend mit der Narkosewirkung von Evipan und Pentothal auf den Cortex der Katze beschäftigt.

Wir untersuchen ein weiteres Barbitursäurederivat in seiner Wirkung und Wirkungsdauer auf die Aktivität der corticalen Neurone und auf das EEG. Wir untersuchen ausserdem, ob Beziehungen zwischen Einzelzellaktivitäten und EEG-Wellen im Wachzustand bestehen und ob solche Zusammenhänge in Narkose sich ändern oder finden. Auf eine elektrische Reizung verzichten wir.

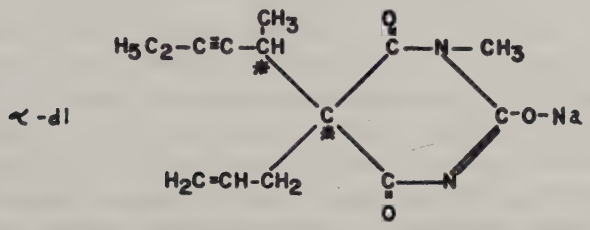
Pharmakologie von Methohexital

Seit Jahren ist man auf der Suche nach einem ultrakurz wirkenden Narkosemittel, da die kurze Wirkung im Hinblick auf die zu fordernde gute Steuerbarkeit der Narkose bedeutsam ist. Nachdem schon mehr als 2ooo Substanzen synthetisiert und auf ihre Wirkung im Tierversuch getestet wurden, wurde 1955 die Substanz 22451 für die klinische Erprobung ausgewählt. Es ist das Natriumsalz der 1-Methyl-5-(1-Methyl-2-Pentinyl)-5-Allylbarbitursäure. Das Molekül enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome (siehe Abb.). Es bestehen also eine α- und eine β- Form, die, jede für sich, in eine optisch aktive d- und l- Form gespalten werden kann.

F r i e d m a n (29,3o), der an 2o Patienten Versuche durchführte, bemerkte eine zentrale Stimulation vom Krampftyp ohne die charakteristische Eigenschaft des plötzlichen Krampfanfalls. Die 4 Isomeren wurden getrennt, und zum ersten Male stellte man bei einem Barbiturat stark unterschiedliche Wirkungen der optischen Antipoden fest. F r i e d m a n beschreibt die β - Form als das stärkste Barbiturat-Narkosemittel, das je in seinem Laboratorium untersucht wurde. Allerdings fanden G i b s o n und Mitarbeiter (33) bei ihren Tierexperimenten als erheblichen Nachteil dieser β - Form eine übermässige Erregung bei Rückkehr des Bewusstseins. Sie konnten durch akustische Reize und Tastreize, bevor die Tiere ihren aufrechten Stand wiedergewonnen hatten, für kurze Zeit klonische Muskelzuckungen auslösen.

Bei Methohexital, Brevital oder " Brietal Sodium " der Firma Eli Lilly and Company in Indianapolis, handelt es sich um das α d,l Isomere. Metho-

hexital unterscheidet sich von anderen Narkosemitteln auf Barbitursäurebasis dadurch, dass es eine Dreifach- und eine Olefinische Doppelbindung enthält und kein Schwefelatom im Molekül besitzt. Die chemische Struk= turformel ist:



∝-dl-1-METHYL-5-(1-METHYL-2-PENTYNYL)-5-ALLYL-BARBITURIC ACID (SODIUM SALT)

Über ihre klinischen Erfahrungen mit Metho- hexital und den Vergleich mit anderen Narkotica berich= ten R e d i s h (55) und W y a n t (64) vorsichtig und zurückhaltend. W e y l (63) schreibt: " Es scheint ein sicheres Mittel in der Hand eines erfahrenen Anaes= thesisten zu sein und ist weiterer Erprobungen wert."

Methodik der Untersuchungen

An 21 " encéphale isolé " Katzen wurden die Untersuchungen durchgeführt. Besonderen Wert legten wir auf die Auswahl junger Tiere zwischen 2 und 3 kg Gewicht, da bei ihnen eine lebhafte Neuronentätigkeit und damit günstige Ableitungsbedingungen bestehen.

I. Präparation

Eine kurze, flache Aethernarkose leitete die Präparation des Tieres ein; zur Kreislaufstütze wurde, nach Venaesektio, eine Tropfinfusion (Tutofusin) in die Vena femoralis angelegt. Anschliessend tracheotomierten wir die Katze und schlossen sie zur einwandfreien Ventilation an die Beatmungspumpe an. Von diesem Zeitpunkt an wurde nur noch bei Bedarf Aether gegeben und die Narkose mit Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 1 : 1 zur Erreichung eines Analgesiestadiums aufrechterhalten. In Höhe des 3. Halswirbels wurde eine Laminektomie durchgeführt, das Halsmark unterbunden und durchtrennt. Die Unterbindung des Halsmarks ist erforderlich, um den Liquorabfluss zu verhindern, während durch die hohe Querschnittslähmung afferente Reize aus der Peripherie vom Grosshirn ferngehalten werden und somit ein ungestörter Narkoseeffekt erzielt wird. Durch den Ausfall der Atmung bietet dieses Verfahren zugleich die Möglichkeit einer einwandfreien künstlichen Beatmung. Vom Zeitpunkt der Tracheotomie an, bis zur vollständigen Atemlähmung durch die Halsmarkdurchtrennung wurde eine Apnoe durch ein kurz wirkendes Muskelrelaxans (Succinyl-Asta; o,5 - 1 mg/kg Körpergewicht)

herbeigeführt. Nun folgte das Freilegen der Kalotte in Lokalanaesthesie und die Trepanation der Schädeldecke - über dem sensomotorischen Cortex - mit einem Handbohrer von 8 mm Durchmesser. Die Dura wurde vorsichtig, ohne die Pia zu verletzen, entfernt, ein mehrfach gelöchertes Zelluloidplättchen in die Trepanationslücke eingesetzt und mit Pallavit festgekittet. Das Plättchen mit den Bohrlöchern (o,6 mm Durchmesser), dén Einführstellen für die Mikroelektroden, diente als Schutz gegen Austrocknung der freigelegten Hirnoberfläche. Bei der folgenden Fixierung des Katzenkopfes in einem Halter durch 4 Stahlstifte wurde besonderer Wert auf eine sorgfältige Einstellung gelegt, damit Atempulsationen und Pulsschwankungen des Gehirns möglichst vermieden werden konnten. Möglichkeit dazu bot ein verstellbares Lederbett auf dem der Katzenkörper ruhte.

II. B e a t m u n g u n d N a r k o s e

Zur Beatmung wurde eine elektrische Atempumpe mit einer durchschnittlichen Frequenz von 25 Atemschüben in der Minute und einem Schubvolumen von 85 ccm verwandt. Daraus ergab sich ein Atemminutenvolumen von etwas über 2 Litern, das in einem halboffenen System mittels Überdruckbeatmung bis zu 2o cm Wassersäule appliziert wurde. Die Ausatmung erfolgte passiv durch die Elastizität des Thorax und des Lungengewebes. Einatem- und Ausatemweg waren durch ein Ventil getrennt. Das Gasgemisch, in der Regel bestehend aus einem Lachgas - Sauerstoffgemisch von 5o - 7o % Lachgas, wurde einem Drägernarkoseapparat entnommen und der Atempumpe zugeführt. Damit war die Möglichkeit gegeben, die intravenöse Narkose mit verschiedenen Inhalationsnarkotica, wie Aether, Fluothan

und Cyclopropan, wahlweise zu ergänzen. Der Lachgas=anteil diente zur Aufrechterhaltung einer oberfläch=lichen Basisnarkose, um bei abklingendem Barbiturat=effekt das Tier nicht völlig aufwachen zu lassen.

Bei den Versuchen wurde eine 1 %ige Lösung von Methohexital in einer wässerigen Dextroselösung von 5 % zur i. v. Injektion benutzt. Es erwies sich als zweckmässig, 2 mg/kg Körpergewicht, eine niedere Dosierung, zu wählen, da die Tiere sehr unterschied=lich auf das Mittel ansprachen. Die gleichmässige Dosierung war wegen der Vergleichsmöglichkeit bei verschiedener Injektionsgeschwindigkeit erforderlich.

III. A b l e i t e t e c h n i k

Als Mikroelektroden dienten Pyrex - Glaskapil=laren, die von Hand ausgezogen und nach der Methode von T a s a k i und Mitarbeitern (61) mit 3 mol - KCl - Lösung gefüllt waren. Der Spitzendurchmesser wechselte bei den Elektroden zwischen 1 - 4 μ. Die Mikropipetten wurden unter Sichtkontrolle durch ein Stereomikroskop mit Hilfe eines Mikromanipulators eingeführt, der das gleichzeitige Arbeiten mit zwei Elektroden erlaubte. Das EEG (eigentlich ECG) wurde von der Oberfläche des Cortex mittels eines o,5 mm starken Silberdrahtes, etwa 1 - 3 mm von der Mikroelektrode entfernt, oder auch mit der Mikroelektrode selbst abgeleitet.

Die Verstärkereinrichtung bestand aus einem Doppel-Differenz-Verstärker und einem Zweistrahl-Gleichstrom-Oscillographen nach T ö n n i e s (62). Aufgezeichnet wurden die Ergebnisse mit der Universal-Registrierkamera " Recordine ", ebenfalls nach

T ö n n i e s . Es wurde ein 35 mm breiter Film mit einer Laufgeschwindigkeit von 5o mm/sec benutzt. Gleichzeitig mit der Registrierung der Potentiale am Oscillographen wurden diese über einen Lautsprecher hörbar gemacht.

Die Potentiale der Mikroelektroden wurden mit einem speziellen Gleichspannungsverstärker in Differentialschaltung, dessen Zeitkonstante auf o,25 msec eingestellt war, registriert.

Ergebnisse

I. EEG-Veränderungen bei Methohexitalnarkose

Zur Bestimmung der Narkosetiefe mit Hilfe des EEG haben die verschiedenen Autoren drei bis sechs und mehr Stadien des Narkose-EEG verschiedener Narkotica beschrieben (19,2o,41,42,53,59,6o). Diese Stadien stimmen in der Benennung zwar nicht immer miteinander überein, zeigen aber doch Korrelationen mit der Tiefe der Bewusstseinsstörung, der Reaktionsfähigkeit und den klinischen Narkosesymptomen (2). In der Anaesthesie hat sich heute die Einteilung in fünf EEG-Stadien zur Überwachung der Narkose durchgesetzt. Einem Originalschema von B a r k , das die Aether- und Pentothalnarkose berücksichtigt, sind in Abbildung II die typischen EEG-Veränderungen unter Methohexital bei zunehmender Narkosetiefe gegenübergestellt.

In der Nomenklatur der EEG-Formen folgen wir der im deutschen Schrifttum niedergelegten Einteilung (J u n g) und unterscheiden α-Wellen, β-Wellen, Zwischenwellen, δ-Wellen und Krampfpotentiale. Gruppenförmig auftretende α-Wellen (auch β-Wellen geringerer Frequenz) mit hoher Amplitude werden als " Spindeln " bezeichnet. Entladungsgruppen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude bei der Narkose werden als " Bursts " bezeichnet, wenn sie durch Strecken starker Abflachung (" Black-outs ") getrennt sind.

Stadium I der Methohexitalnarkose zeigt wenig Unterschiede gegenüber dem ersten Stadium der

Pentothalnarkose. Zu den im Vergleich mit dem Ruhe-EEG undeutlicher ausgeprägten α-Wellen (8 - 13/sec) treten häufig β-Wellen; die Gesamtschwankung von Spitze zu Spitze erreicht selten 2oo μV. Auffallend ist die Kürze der β-Wellenaktivierung, die das erste Stadium gewöhnlich einleitet, unter Methohexitalwirkung, gegenüber den EEG-Veränderungen bei Anwendung von Inhalationsnarkotica. Selbst bei verlängerter Injektionszeit (Abb. III) ist eine alleinige β-Wellenaktivierung nur für 2 - 3 sec zu sehen. Als Ausnahme ist der in Abb. IV dargestellte Wachzustand anzusehen. Hier zeigt die Katze schon im Ruhe-EEG eine deutliche, lang anhaltende β-Aktivierung. Oft ist das erste Stadium nicht exakt abzugrenzen, da die α-Wellen nach einigen wenigen, schnellen β-Wellen (14 - 3o/sec) unmittelbar in grosse EEG-Schwankungen vom Charakter der Zwischenwellen übergehen. Dieser Wechsel von α-, β - und Zwischenwellen, die zunächst nur 2 - 3 sec lang auftreten, kann sich mehrfach wiederholen und ist charakteristisch für den Übergang ins II. EEG-Stadium (Abb. III,b; c. VII,c).

Die Zwischenwellen, deren Frequenz 5 - 7/sec beträgt bei einer Amplitude von 1oo - 15o μV, gelegentlich 2oo μV, bleiben ständig von α-Wellen überlagert und bestimmen im II. Stadium das Bild des EEG, während die β-Wellen zurücktreten, wie Abbildung III,d zeigt.

Bei weiterer Vertiefung der Methohexitalnarkose vermindert sich auch die Zahl der α-Wellen. Der Rhythmus des EEG wird im III. EEG-Stadium der Narkose langsamer und allmählich von grossen δ-Wellen (o,5 - 4/sec), die in fast allen Versuchen in Gruppen auftreten, bestimmt (Abb. III,g. VII. IX,c; e). Die von K i e r s e y (42) und anderen beschriebenen Spindeln, d.h. periodisch auftretende Potentiale mit grosser

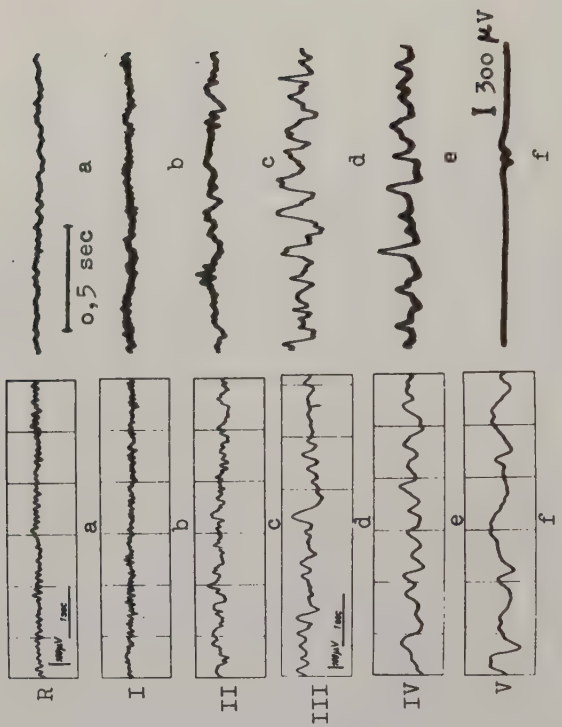


Abbildung II.:

Einteilung der Narkose in 5 Stadien

Links: Aether und Pentothalnarkose beim Menschen

Rechts: Methohexitalnarkose bei der Katze

Amplitude und einer gleichbleibenden Frequenz von 5 - 1o Hz, konnten meist, jedoch nicht immer registriert werden. Die Amplitude der δ-Wellen, die von Zwischenwellen unterbrochen oder überlagert sind, kann zwischen 15o - 5oo μV schwanken.

Das IV. EEG-Stadium zeigt wieder eine Verkleinerung der Amplituden (Abb. III,h; i). Das Bild wird bei deutlicher Abflachung des EEG von reinen δ-Wellen bestimmt, die in beinahe regelmässigen Abständen gruppiert auftreten. Allerdings finden sich bei diesen Gruppen auch Wellen höherer Frequenzen, die B a r k veranlassten, hier von " Bursts " zu sprechen. Diese Burst-Bildungen können von α-Spindelbildungen in oberflächlichen Narkosestadien deutlich unterschieden werden. Den Übergang zu Stadium V bilden nur noch einzelne Wellen mit einem Intervall von mehreren Sekunden.

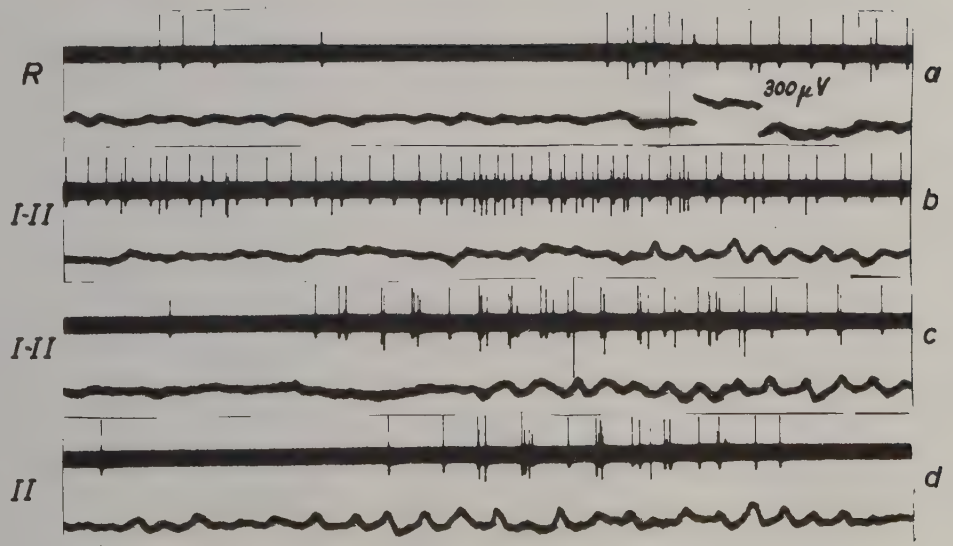
EEG-Stadium V zeigt bei nahezu flachem EEG (" Black-outs ") nur vereinzelt " Bursts " in einem Intervall von mehreren Sekunden.

Die Gegenüberstellung des menschlichen EEG bei Aether- und Pentothalnarkose und des EEG der Katze unter Methohexitaleinwirkung in Abb. II macht deutlich, dass sich das Narkose-EEG beim Menschen nicht wesentlich von dem des Tieres unterscheidet.

Die EEG-Veränderungen während der Methohexitalnarkose wiesen keine bedeutenden Unterschiede gegenüber anderen Barbituraten auf. Krampfpotentiale konnten unter normalen Narkosebedingungen bei keinem der Tiere aufgezeichnet werden. Erstaunlicherweise war eine niedere Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht zur Vertiefung der Narkose bis Stadium III - IV ausrei-

Abb. III

K 7, 2a



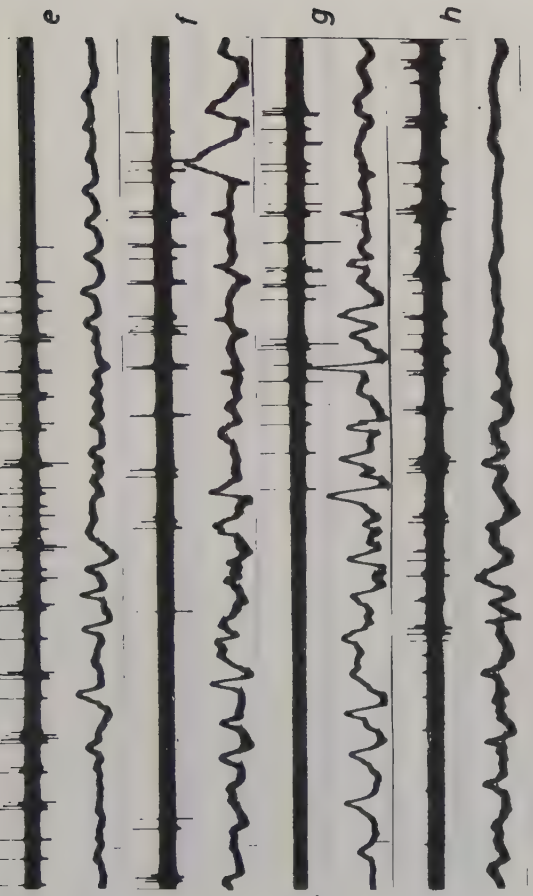

II-
III
III
III
IV
e
f
g
h

Abb. III (Fortsetzung)

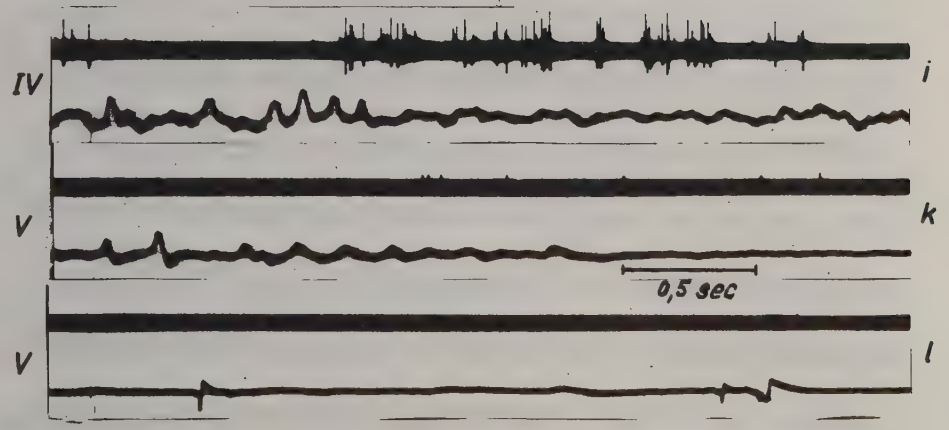


Abb. III.: Injektion von 4 mg/kg Körpergewicht in einer Minute
Die römischen Zahlen links bezeichnen die verschiedenen Narkosestadien des EEG I - V
g. EEG-Stadium III = 1 min nach Injektion

chend. Bei Verwendung von 4 mg/kg wird das EEG sehr flach und zeigt, wie die Abbildungen III und IX beweisen, Tiefenstadium V an. Die Einleitung der Narkose war prompt und durch eine kurze Injektionszeit begünstigt.

Schon Unterschiede von 15 - 3o Sekunden wirkten sich aus, wie in den Abbildungen VII und VIII zu sehen ist. In beiden Fällen lässt sich eine deutliche Wirkung schon bei Injektionsende erkennen. Längere Injektionszeiten bedurften auch gleich der zwei- bis dreifachen Dosis zur Vertiefung der Narkose.

Interessanter für uns war die Dauer der Narkosewirkung im EEG. Wir konnten in unseren Versuchen einen aussergewöhnlich kurzen Narkoseeffekt nicht feststellen. Die klinisch zu beobachtende, relativ kurze Erholung, wie sie auch von anderen kurz wirkenden, meist Barbitursäure enthaltenden Narkosemitteln beschrieben wird, lässt sich im EEG nicht begründen. Wie die beiden Abbildungen IV und V veranschaulichen, sind sowohl nach 45 als auch nach 65 Minuten noch deutliche Narkoseeffekte zu erkennen. Eine Erholung der Einzelzellen, auf die wir im nächsten Kapitel eingehen, ist zwar an der wieder erhöhten Frequenz der Entladungen festzustellen, doch im EEG finden sich noch häufige Zwischenwellen und δ-Wellen eingestreut. Die Dauer der Wirkung unterscheidet sich nach den Erfahrungen von B a r k nicht wesentlich von der anderer Narkosemittel auf Barbitursäurebasis. Wurde eine rasche Injektion vorgenommen, so erholte sich das EEG im Durchschnitt bis zur 6o. Minute. Bei wiederholten, verzettelten Dosen musste eine grosse Gesamtdosis gegeben werden und bis zu einer annähernden Erholung des EEG mit etwa zwei Stunden Wartezeit gerechnet werden.

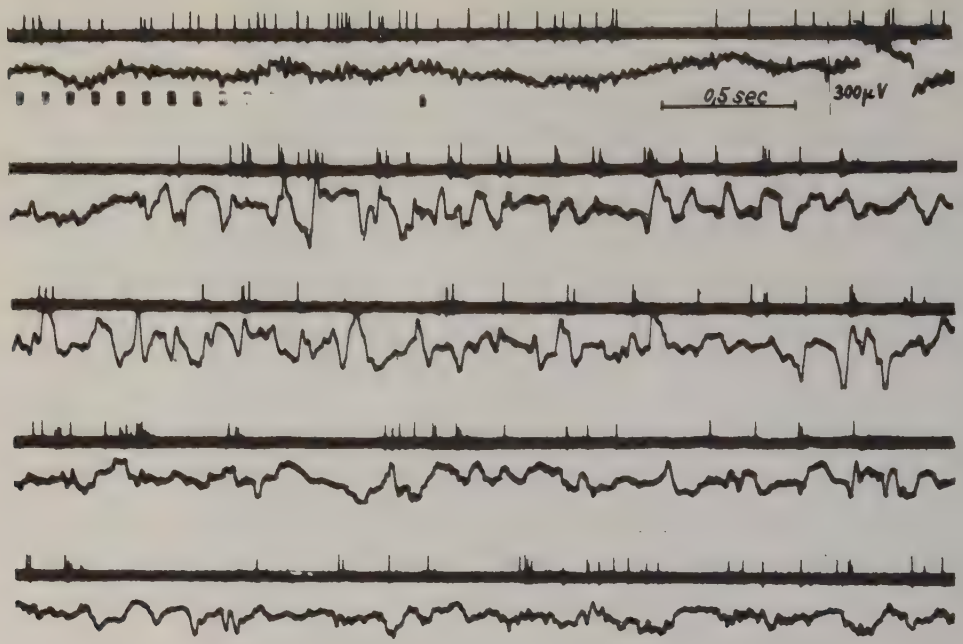


Abb. IV

6 mg Methohexital in 15 sec (Gewicht 2950 g)

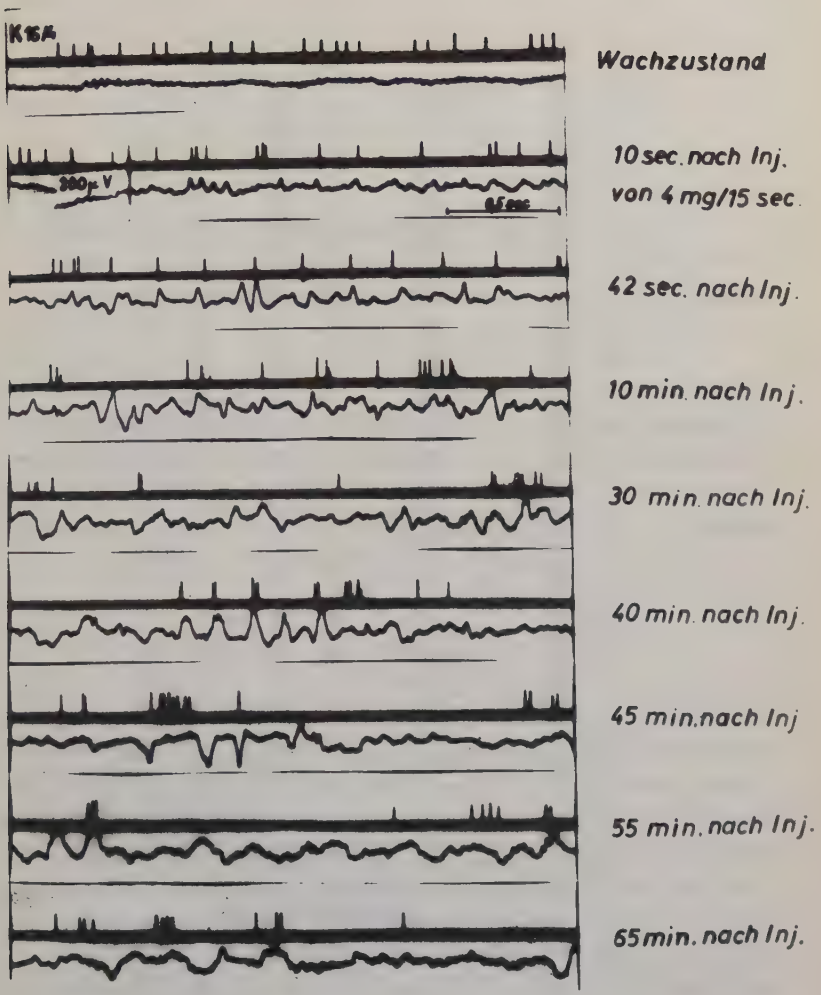


Abb. V Dauer der Narkose: Sowohl in der 55. als auch in der 60. Minute ist der α-Rhythmus des EEG noch von Zwischenwellen und langsamen Wellen (0,5 - 4/sec.) unterbrochen

II. Wirkung von Methohexital auf die Aktivität der einzelnen Neurone

Zur übersichtlichen Darstellung der Narkose-effekte an den corticalen Einzelzellen ist die oben beschriebene 5-Stadien-Einteilung zugrunde gelegt.

Die Abbildungen VII und VIII zeigen das bekannte Schema von Creutzfeldt und Bark (Trapanalnarkose) abgewandelt für die Methohexital-narkose, mit Registrierung der einzelnen Nervenzellen-entladungen. Die Kurve gibt die Durchschnittswerte, ausgezählt in 5 Sekunden, wieder. Hier zeigt sich das Verhalten der Einzelzellen während der Injektion bis zur 9o. Sekunde besonders gut.

Übereinstimmend mit den Arbeiten von Creutzfeldt, Kasamatsu und Vaz-Ferreira (24) unterliegt die Ruheaktivität der corticalen Neurone bei der nicht narkotisierten Katze einem periodischen Frequenzwechsel mit Abschnitten, in denen die Neurone bis zu 3o mal in der Sekunde entladen und Abschnitten von 5 und weniger Entladungen. Bei einigen Versuchen erschienen auch kurze Entladungsgrup-pen von 2 - 7 Entladungen höherer Frequenz in fast gleichmässigen Abständen (Abb. VI). Verschiedene Neurone des gleichen Tieres haben im Wachzustand oft ähnliche, meist jedoch verschiedene Aktivitätsmuster. Eine gleichmässige Entladungsfolge oder ein stärkerer periodischer Frequenzwechsel überwiegt bei keinem der Tiere, jedenfalls nicht während der Versuchsdauer von mehreren Stunden.

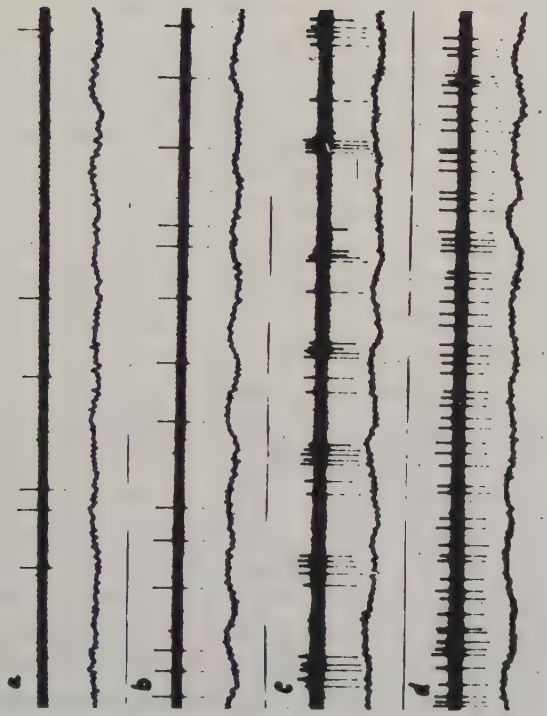


Abbildung VI.:

Verschiedene Entladungsfolgen desselben Neurons der nicht narkotisierten Katze

a. 1 - 3 Entladungen/sec
b. 5 - 6 Entladungen/sec
c. Entladungsgruppen: 4 - 7 Einzelentladungen in fast gleichmässigen Abständen
d. Gleichmässige Folge von bis zu 3o Entladungen/sec

Das erste Stadium der Methohexitalnarkose kennzeichnen unregelmässige, schwankende Aktivitätsänderungen der einzelnen Neurone. Obwohl schon im Wachzustand innerhalb kurzer Zeit das Entladungsmuster der Zellen sehr variieren kann (Abb. VI) und eine Beurteilung des Narkoseeffektes schwierig macht, fällt hier der Wechsel stärker auf. In den ersten 1o Sekunden während der Injektion - bei kurzer Spritzzeit etwas früher - nimmt die Häufigkeit der Spikes ab, und die Entladungsfolge wird unregelmässiger. Das drücken die abgebildeten Kurven weniger aus, da der Durchschnitt der Spikes in 5 Sekunden ausgezählt wurde, wird jedoch aus den Filmen ersichtlich.

Stadium II bringt in der Mehrzahl der Fälle, wie aus den Mittelwertskurven zu ersehen ist, eine Aktivierung der Neuronentätigkeit mit sich. Dieser Anstieg der Entladungen fällt in den beiden Abbildungen mit dem Ende der Injektion zusammen, setzt also in Abb. VIII bedeutend früher ein, was für eine schnellere Wirkung spricht. Auch ist auffallend, dass einer kurzen Injektionszeit eine stärkere Aktivierung folgt, die selten die durchschnittliche Häufigkeit der Spikes im Wachzustand wieder erreicht. Die Spikes erscheinen mehr in Gruppen von 2 - 3 sec Dauer und von höherer Frequenz (Abb. III,c; d).

Eine weitere Verminderung der Entladungen lässt das III. EEG-Stadium erkennen. Die Gruppenentladungen werden immer deutlicher und die Abstände dazwischen immer grösser (Abb. III,f; g. Abb. IX,c; e). Die Darstellung der einzelnen Entladungsfolgen beschreibt eine mehr zackige Linie. Deutlich gehäuft erscheinen die Entladungen mit dem Auftreten von Spindel-Bursts im EEG.

Im IV. Stadium läuft parallel der Verkleinerung der EEG-Amplituden die weitere Verminderung der Spikes.

Endlich während des V. Stadiums mit " Blackouts " im EEG stellen fast alle Einzelzellen die Entladungen ein. Nur einige wenige Neurone feuern noch inkonstant, meist gleichzeitig mit " Bursts " im EEG (Abb. IX,g; h).

Die weitaus grösste Zahl der untersuchten Neurone liess die oben beschriebenen Narkoseeffekte erkennen. Einige Neurone schienen in ihrer Entladungsfolge durch die Narkose nicht beeindruckt zu sein, stellten aber ihre Entladungen im Stadium IV spontan ein. In vereinzelten Fällen liess die Verkleinerung der Spikes keine weiteren genauen Beobachtungen zu. Ausgewertet wurden nur Spikes, deren Potentiale sich nur geringfügig veränderten, über 500 μV lagen und die während einer längeren Erholungszeit nach der Narkose registriert wurden. Über schnell verschwindende Neurone konnte keine Aussage gemacht werden. Ob es sich um Narkosewirkung handelt, ist zweifelhaft, da unter anderem Änderungen der Hirnkonsistenz und des Liquordruckes eine Verschiebung der Elektrode gegen die Zelle bewirken können.

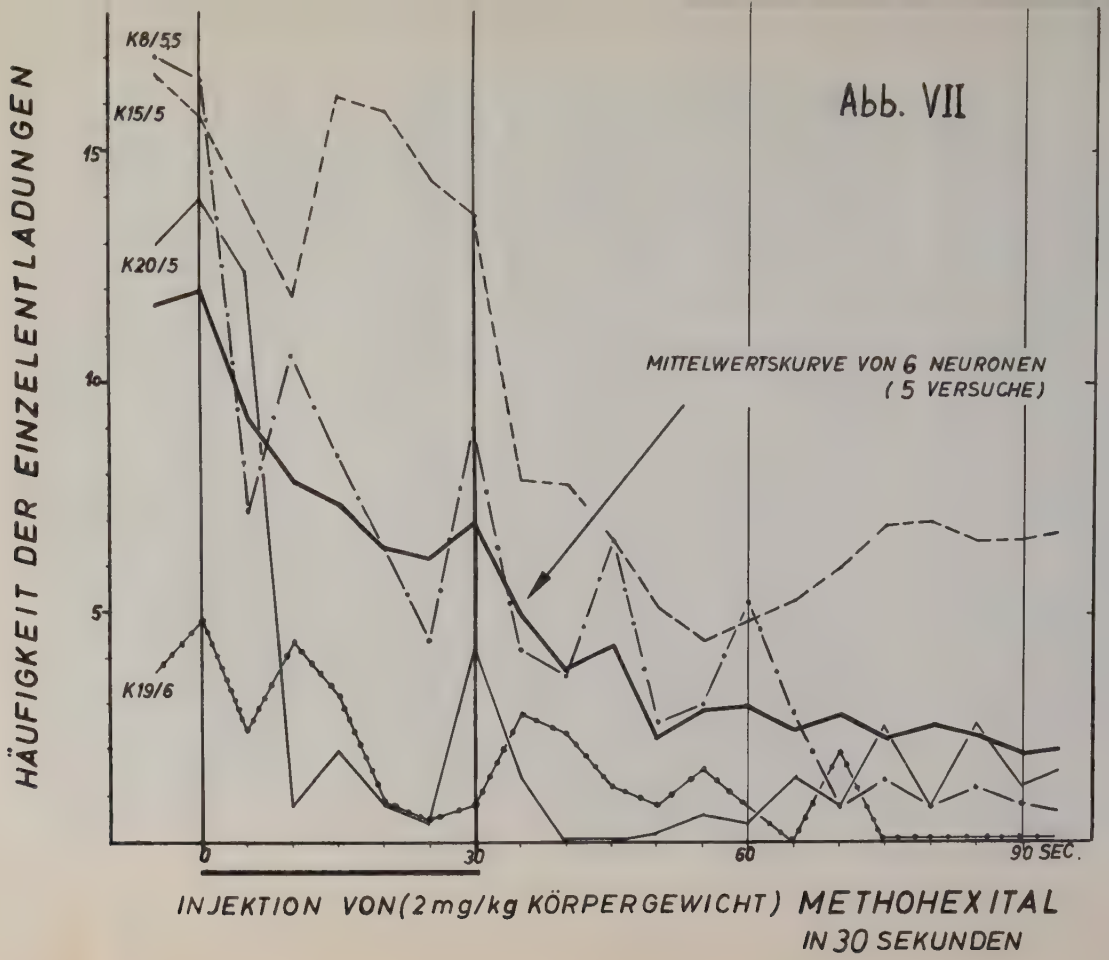
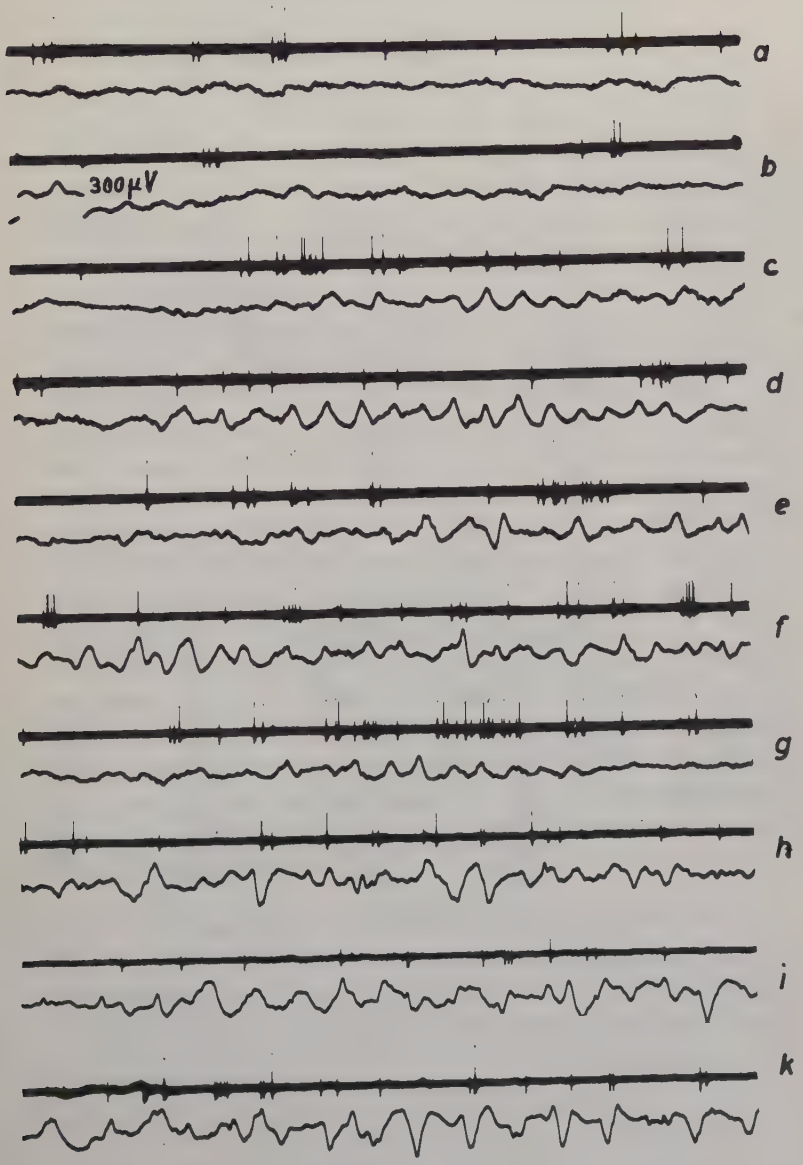


Abb. VII
HÄUFIGKEIT DER EINZELENTLADUNGEN
K8/5,5
K15/5
K20/5
K19/6
15
10
5
MITTELWERTSKURVE VON 6 NEURONEN
(5 VERSUCHE)
0
30
60
90 SEC.
INJEKTION VON (2 mg/kg KÖRPERGEWICHT) METHOHEXITAL
IN 30 SEKUNDEN

EEG und NEURONENAKTIVITÄT zu Abb. VII
K 7/1



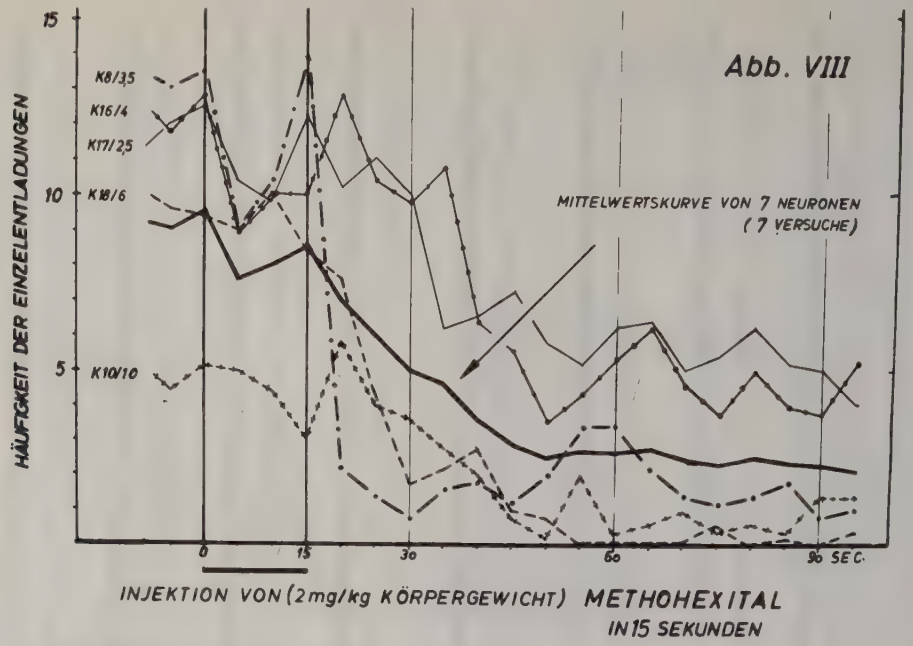


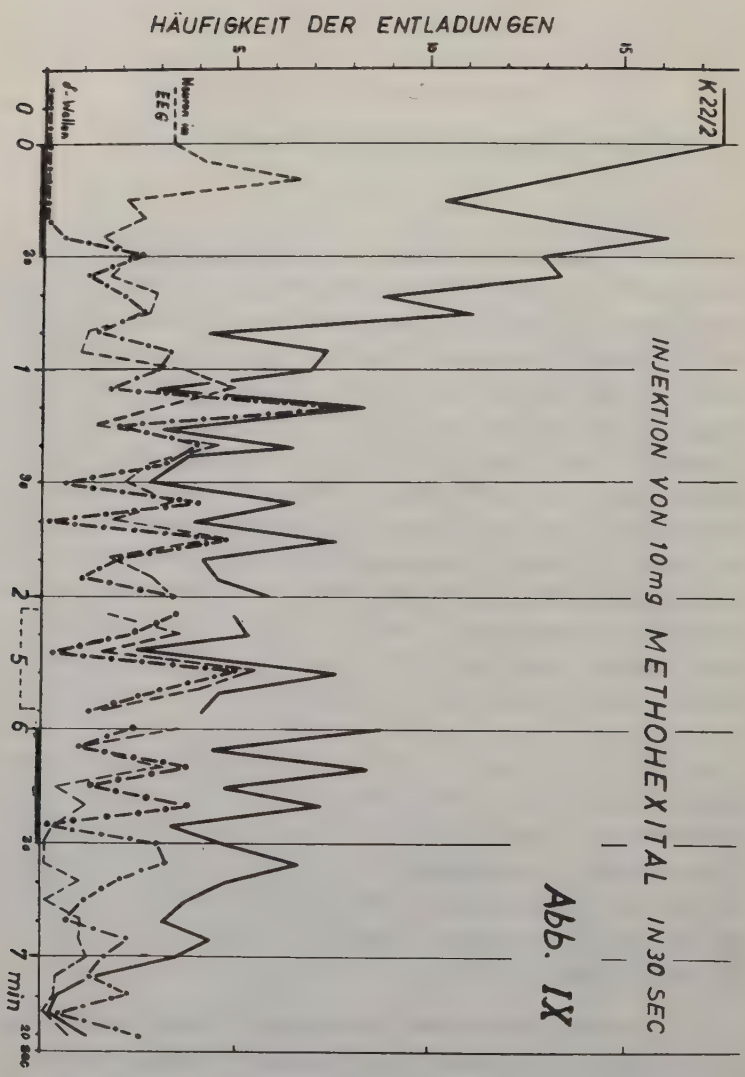
Abbildung VIII.

Die Entladungsfrequenzen corticaler Neurone (Mikroab=
leitung sensomotorischer Cortexzellen) sind mit zu=
nehmender Narkosetiefe bis Stadium III - IV dargestellt
(5 Einzelneurone und Durchschnittskurve von 7 Neuronen).
Nach anfänglicher Verlangsamung der Entladungshäufigkeit
ist bei den meisten Neuronen eine kurze Frequenzbeschleu=
nigung zu erkennen, der eine Verminderung der Entladungen
mit tiefer werdender Narkose folgt.

III. Beziehungen zwischen Einzelzellentladungen und EEG während der Methohexitalnarkose

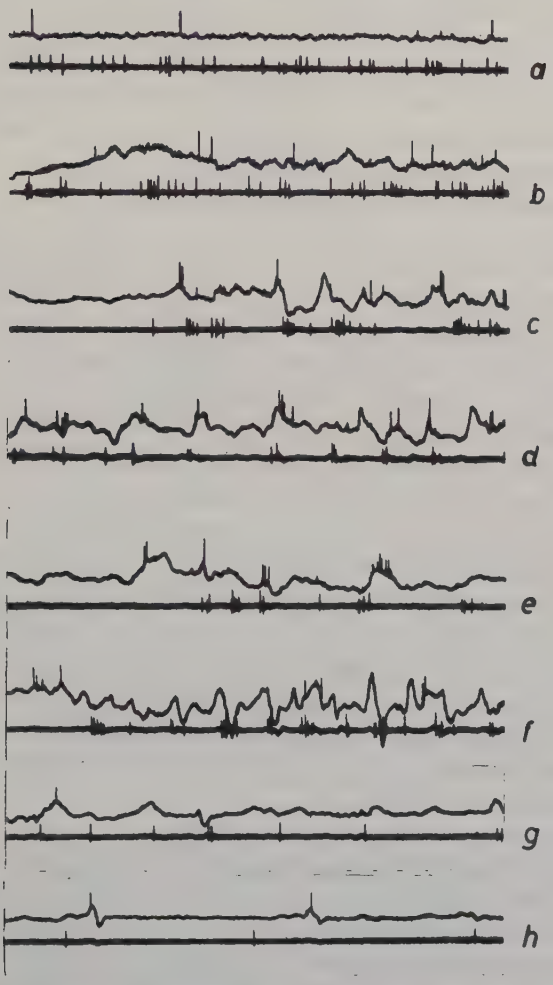
Während im Ruhe-EEG zwischen dem fast gleichbleibenden α-Rhythmus der EEG-Wellen und der Tätigkeit der Einzelzelle (Abb. VI: Verschiedene Entladungsfolgen eines nicht narkotisierten Neurons) keine besonderen Zusammenhänge auffallen, lassen sich in Narkose zwischen den langsamen EEG-Wellen und den Spikes höherer Frequenz, bei verminderter Zahl der Gesamtentladungen, Beziehungen vermuten. Wie im vorigen Kapitel schon beschrieben, fiel auf, dass im Narkosestadium III bis IV mit dem Auftreten langsamer δ-Wellen in Gruppen oder von Spindel-Bursts im EEG auch die Einzelentladungen gruppiert erscheinen (Abb. III,g; h; i). Ähnliche, gleichartig komplexe Beziehungen zwischen langsamen Wellen und Einzelentladungen sind von Baumgarten und Jung (4,39), ebenso von Li, Cullen und Jaspers (44,45) beschrieben. Martin und Brauch (48) beobachteten bei Läsionen des Mittelhirns, dass die Bursts der Aktivität der Einzelzellen dahin tendierten, mit Spindeln im EEG zusammenzufallen. Öfter jedoch sahen sie bei ihren Versuchen keine klare Relation zwischen den Spindeln und der Einzelzellaktivität.

Auffallend war in unseren Versuchen der Typ der lange anhaltenden, rhythmischen Entladung corticaler Einheiten, der nur in Narkose auftrat und der bei der nicht narkotisierten Katze nicht beobachtet werden



Makro- und Mikroableitungen während Methohexitalnarkose. Oben sind Orginalaufnahmen abgebildet, unten die Entladungsfrequenzen der Neurone und die δ-Wellen des EEG (punktiert-gestrichelte Linie) mit zunehmender Narkosetiefe. Mit tiefer werdender Narkose und Verlangsamung des EEG nimmt die

EEG und Neuronenaktivität zu Abb IX



Entladungfrequenz der Neurone ab, bis zur Entladungsruhe in tiefer Narkose. Die Kurven der Neurone und die δ-Wellen zeigen in den Stadien III-IV eine deutliche Synchronisation ihres Verlaufes. Durchgezogene Kurve = allein abgeleitetes Neuron; gestrichelte Linie=Mikroableitung der gleichzeitigen EEG-Elektrode.

konnte. Die Aktionspotentiale der Einzelzellen waren oft derartig gruppiert, dass die Mehrzahl der Neurone die Tendenz zu haben schien, an einer bestimmten Stelle (Phase) der einzelnen Makropotentiale zu entladen. S c h m i d , T h o m a s und W a r d (56) teilen ähnliche Beobachtungen mit. Sie sahen in ihren Versuchen an Affen die Spikes gehäuft während des negativen Ausschlages der Wellen auftreten.

Der Zusammenhang von Wellen und Spikes war von dem gewählten Abstand zwischen der Mikroelektrode und der indifferenten Elektrode abhängig. Je näher die beiden Elektroden zusammenlagen, desto engere Beziehungen waren zu erkennen. Abbildung IX zeigt Ausschnitte eines Versuches mit einer Mikroelektrode, die sowohl EEG als auch Einzelzellentladungen ableitete. Eine zweite Mikroelektrode registrierte in unmittelbarer Nähe nur Spikes corticaler Einheiten. Die obere Hälfte der Abbildung stellt Ausschnitte des EEG und der Neuronenaktivität des sensomotorischen Cortex mit zunehmender Narkosetiefe dar. In den Narkosestadien III und IV (Ausschnitte c; d; e; f) tendieren die Spikes, deren Entladungsfrequenz auch hier wie in den Abbildungen VII und VIII vermindert ist, zu Gruppenbildungen, die mit δ-Wellen der Makroableitung gekoppelt auftreten.

Die schematische Auszählung von Spikes und langsamen EEG-Schwankungen, wie in der unteren Kurve aufgetragen, gibt nähere Aufschlüsse über den Zusammenhang. Ohne besondere Berücksichtigung von Gruppen wurden δ-Wellen und Spikes auf einer äquidistanten Länge von 25 cm = 5 sec ausgezählt und der Durchschnitt der Entladungshäufigkeit/sec errechnet. Als δ-Wellen wurde die Zahl der Extrema der Wellen gezählt, die bei

einer Frequenz von o,4 - 5/sec die obere bzw. untere Grenze von $\pm$ 15o μV_{os} im Zählintervall überschritten hatten. Einerseits konnten als Ungenauigkeit grosse Zwischenwellen mitgezählt werden und andererseits langsame Wellen kleinerer Amplitude nicht in das Zählmass eingehen.

Die durchgezogene Kurve in Abb. IX gibt das Verhalten des allein abgeleiteten Neurons wieder; die gestrichelte Linie zeigt die Registrierung der Mikroelektode, die gleichzeitig das EEG ableitete. Nach Injektion der üblichen Dosis von 2 mg Methohexital/kg Gewicht in 3o sec werden die Entladungen seltener. Einer kurzen Aktivierung der Neurone im Stadium II der Narkose - nach etwa 25 sec - folgt die zunehmende Frequenzabnahme der Spikes, bis in der 2. Minute Narkosetiefe III - IV, die zunächst nicht überschritten wird, erreicht ist. (Das Neuron im EEG scheint nicht die in Kapitel II als typisch beschriebenen Narkosezeichen zu bieten, was jedoch bei der geringen Entladungszahl schlecht zu beurteilen ist.) Die punktiert-gestrichelte Linie stellt die nach 3o - 4o sec im EEG erscheinenden δ-Wellen dar. Sofort fällt die Tendenz der Kurve auf, mit den beiden anderen Kurven synchron zu verlaufen. Besonders deutlich werden die Zusammenhänge in der 5. Minute sichtbar.

Nach nochmaliger Injektion der gleichen Dosis von Methohexital ändert sich das Bild schnell. Die Narkose wird tiefer, das EEG flacher, erreicht Stadium IV bis V, und die Einzelzellen stellen allmählich ihre Entladungen ein. Vereinzelte Spikes fallen noch mit Bursts im EEG zusammen.

IV. Statistische Auswertung der Beziehungen

A. Auszählmethode

Bei der Auszählung der δ-Wellen und der Neuronenentladungen wurde der Masstab von 5 cm Filmlänge, der einer Dauer von 1 sec entspricht, beibehalten. Die Zählintervalle blieben äquidistant, die Gruppenlängen und eventuelle zeitliche Verschiebungen der δ-Gruppen gegenüber gehäuften Neuronenentladungen sind nicht berücksichtigt.

N = Zahl der Spikes pro Zählintervall.

δ = Zahl der Extrema der δ-Wellen, die die obere bzw. die untere Grenze von $\pm$ 150 μV_{os} im Zählintervall überschritten haben.

Die Messergebnisse wurden in einer ungeordneten Tabelle (Beispiel: K 22/2) aufgetragen.

Es wurden 4 Versuche ausgewertet, bei denen

a. die Spikes nicht kleiner wurden und die Zellen während des ganzen Versuchs aktiv blieben;

b. die Spikes so häufig waren, dass sie Gruppenbildungen zeigen konnten;

c. Gruppenbildungen ("Bursts") auftraten.

B. Statistische Auswertung der Tabelle

Lineare Regressionsanalyse nach A. L i n d e r. Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure.

2. Auflage, 1957, Birkhäuser, Basel und Stuttgart.

Mit Hilfe dieser Methode erhält man folgende Angaben:

a. $\sigma = m \cdot N + b$

Regressionsgerade

$\sigma \sim \sum N$ quantitativ gefasst.

b. Bestimmtheitsmass B

B gibt an, wieviel % der Änderungen von σ linear von den Änderungen von N abhängen. Ist also z.B. B = o,oo ≙ o %, so hängt σ überhaupt nicht von N ab. Ist B = 1,oo ≙ 1oo %, so hängt σ ausschliesslich linear von N ab. Ist B = o,5o ≙ 5o %, so sind die Änderungen von σ zur Hälfte linear von den Änderungen von N abhängig. Ausserdem können die Änderungen von σ nichtlinear von denen von N und von anderen Ursachen, wie z.B. zufälligen Messfehlern u.a. abhängen.

c. Anhand der Statistischen Prüfverteilungen wurde bei jeder Regression sichergestellt, dass sowohl das Bestimmtheitsmass B von Null verschieden, als auch die lineare Regression zulässig ist.

B e i s p i e l : K 22 / 2

Tabelle ungeordnet: Die δ-Wellen und die Einzelentladungen (Abb. IX, obere Kurve) sind 3o sec nach Injektionsende ausgezählt.

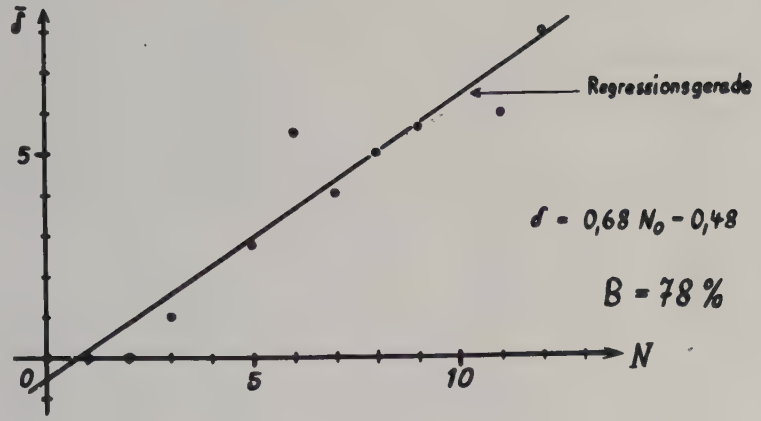
oberes Neuron	δ-Wellen
5	5
11	6
9	7
5	2
2	-
-	-
1	-
5	3
7	7
6	6
7	2
5	1
-	-
-	-
3	-
7	5
12	8
9	5
3	2
2	-
8	3
6	5
9	5
8	7
7	4
2	-
-	-
-	-
7	2
12	8

Tabelle nach steigenden N geordnet:

N	δ					$\bar{\delta}$
o	o	o	o	o	o	o,oo
1	o	-	-	-	-	o,oo
2	o	o	o	-	-	o,oo
3	o	2	-	-	-	1,oo
4	-	-	-	-	-	-
5	5	2	3	1	-	2,75
6	6	5	-	-	-	5,5o
7	7	2	5	4	2	4,oo
8	3	7	-	-	-	5,oo
9	7	5	5	-	-	5,66
1o	-	-	-	-	-	-
11	6	-	-	-	-	6,oo
12	8	8	-	-	-	8,oo

$\bar{\delta}$ = Mittelwert aus den zu einem N -Wert gehörenden δ-Wellen

DIAGRAMM: Regressionsgerade zu Beispiel K 22/2



$\bar{\delta}$ = Mittelwert aus den zu einem N -Wert gehörenden δ-Werten

Ergebnisse

Versuchsreihe	Narkosebedingung	Regressionsgerade	Bestimmtheitsmass in %
14,1	2mg/kg in 15 sec 1/2 min nach Inj. Stadium III-IV	σ=o,39N+4,8o	49
	5 min nach Inj. Stadium IV	σ=o,24N+6,42	34
1o,1	3,2mg/kg in 3o sec 1 1/2 min nach Inj. Stadium III-IV	σ=o,71N+3,46	49
	9 min nach Inj. Stadium IV	σ=o,3oN+5,51	22
16,1	2mg/kg in 15 sec 1/2 min nach Inj. Stadium II-III	σ=o,21N+5,61	9
	5 min nach Inj. Stadium III-IV	σ=o,22N+5,35	33
22,2	3,3mg/kg in 3o sec Mikroableitung 1/2 min nach Inj. Stadium III-IV	σ=o,68N-o,48	78
	5 min nach Inj. Stadium IV	σ=o,5oN+o,11	45
	Neuron im EEG (Mikro-Makro-Abl.) 1/2 min nach Inj.	σ=o,16N+2,59	18
	5 min nach Inj.	σ=o,65N+o,51	22

Linearität in allen Fällen geprüft .

D i s k u s s i o n

Das EEG zeigt in Narkose zwischen Tier und Mensch und auch zwischen den einzelnen Narkotica keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich die i.v. Präparate, Barbiturate, Steroide, ein Eugenolabkömmling (Estil), Alkaloide und Neuroleptanalgetica weisen besonders durch "Burst"-Bildungen im EEG Unterschiede gegenüber den Inhalationsnarkotica auf. Aber bei vertiefter Narkose können selbst bei Inhalationsnarkotica, wenn auch selten, solche "Burst"-Bildungen beobachtet werden. Trotz geringer Differenzierungsmöglichkeiten zwischen einzelnen Narkosemitteln und trotz individueller Unterschiede im Ruhe-EEG, stellt die Registrierung der elektrischen Hirnaktivitäten die empfindlichste und beste Methode einer objektiven Narkosebestimmung dar. Die EEG-Stadien-Einteilungen der verschiedenen Autoren (2o, 41,42,53,59,6o) können daher zusammengefasst und für alle Narkosen vereinheitlicht werden.

Im allgemeinen wird kein Unterschied gemacht zwischen den im Frühstadium der Narkose auftretenden α-Spindeln, gruppenförmig auftretenden α-Wellen hoher Amplitude, die als "Spindel-Bursts" bezeichnet werden und den nur in tieferen Narkosestadien auftretenden "Bursts" mit unterschiedlicher, meist langsamer Wellenfrequenz. (B a r k , Habilitationsschrift). Gerade in den tieferen Narkosestadien aber lassen sich Übereinstimmungen von Einzelzelltätigkeit und EEG feststellen. Solche Korrelationen wurden von einzelnen Autoren schon früher erwähnt (4,44,45), von anderen hingegen abgelehnt (48). Wir konnten eine Übereinstimmung statistisch sichern.

Häufig ist versucht worden, die charakteri=

stischen Veränderungen des EEG in Zahlenwerten auszudrücken. Erwähnt seien der α-Index nach H. und P. D a v i s (25), der δ-Index nach H o a g l a n d und Mitarbeitern (37) und der Wellenindex nach H ö c h e l (38), der eine Methode fand, die vor allem charakteristische Kurven bei Verlaufsuntersuchungen (Schlaf, Epileptiker) ergab. Alle diese Methoden haben den Nachteil, dass sie einzelne Wellenabläufe, Gruppenbildungen und Abflachungen, wie sie für das Narkose-EEG charakteristisch sind, nicht genügend berücksichtigen. Auch die Fourier-Analyse der EEG-Potentialschwankungen, wie von G r a s s und G i b b s (34) angegeben, hat sich wie alle Frequenzanalysen einer harten Kritik unterziehen müssen; erinnert sei an die Kommentare von F o r b e s (27) und B a r k (Habilitationsschrift).

Unsere Auswertungen waren im Hinblick auf den Zusammenhang von Neuronenentladungen und langsamen EEG-Wellen auf Stadium III und IV der Narkose beschränkt. Dabei wählten wir äquidistante Zählintervalle von 5 cm Filmlänge, entsprechend der Dauer einer Sekunde, wobei Gruppenlängen und eventuelle zeitliche Verschiebungen von δ-Gruppen gegenüber gehäuften Einzelentladungen unberücksichtigt blieben. Als δ-Wellen wurde die Zahl der Extrema der Wellen gezählt, die bei einer Frequenz von o,4 - 5 / sec die obere bzw. untere Grenze von $\pm$ 15o μV_{os} im Zählintervall überschritten hatten. Als Ungenauigkeit konnten einerseits grosse Zwischenwellen mitgezählt werden, andererseits langsame Wellen kleinerer Amplitude nicht in das Zählmass eingehen. Eine bessere Möglichkeit der Charakterisierung der Intensität der δ-Wellen wäre zweifellos durch das Ausmessen des Flächeninhaltes gegeben. Dieser wäre auch adäquater im Hinblick auf den Zusammenhang $\delta \sim \Sigma N$. Hier spielt die Entfernung zwischen der Mikro- und Makroelektrode eine entscheidende Rolle. - Je näher die Elektroden

zusammenlagen, desto besser zeigten sich Beziehungen zwischen Einzelzellaktivitäten und EEG-Wellen, was bei gleichzeitiger Mikro- und Makroableitung durch eine einzige Elektrode besonders deutlich wurde. - Da wir aus der Vielzahl der Neuronenpotentiale nur einen minimalen Teil registrieren können, ist es unmöglich, den Idealfall $\delta \sim \Sigma N$ zu untersuchen; wir betrachten nur $\delta \sim N$. Weiter muss eingeschränkt werden, dass wir nur grössere Spikes von Zellen auswählten, die während des ganzen Versuches aktiv blieben, d.h. sich wieder erholten und so häufig entluden, dass sie Gruppenbildung zeigen konnten. Auch muss bei Bildung von "Bursts" im EEG der Zusammenhang von δ und N deutlicher werden als bei durchlaufendem δ-Rhythmus. - Unsere mit einfachen Auszählungen gewonnenen Ergebnisse sind trotz dieser Einwände erstaunlich gut. Von einzelnen Neuronen kann bei der grossen Gesamtzahl kein so enger Zusammenhang erwartet werden. -

Wir müssen für die Einzelentladungen des sensomotorischen Cortex spezifisch-unterschiedliche Neuronenaktivitäten annehmen, wie sie für den visuellen Cortex von C r e u t z f e l d t (21), J u n g und B a u m g a r t n e r (23,4o) und G r ü s s e r (35) beschrieben werden. Solche spezifischen Aktivitäten wurden auch in anderen Hirnabschnitten, z.B. in der Substantia reticularis (49,5o) und im Atemzentrum festgestellt. Es bedarf noch eingehender Untersuchungen anderer Art, um solche "Spontanaktivitäten" zu differenzieren.

Wir konnten jedenfalls feststellen, dass mit Vertiefung der Narkose individuelle Unterschiede mehr und mehr schwinden und dass in tieferen Narkosestadien EEG-Veränderungen und Einzelzellaktivitäten sich einander zuordnen. Wir fanden, wie von C r e u t z -

f e l d t und B a r k (22) beschrieben, nach inkon= stantem Exitationsstadium mit kurz dauernder Beschleu= nigung der meisten Neuronenentladungen eine zunehmende Verlangsamung der Frequenzen corticaler Neurone bis zu längerer Entladungsruhe bei fast flachem EEG in tief = ster Narkose. Wenn die Ausgangsfrequenz des Wachzustan= des um die Hälfte bis 2/3 abgesunken war, waren alle Zeichen des Bewusstseinsverlustes oder der Narkose vorhanden. Über die ursächlichen Beziehungen und gegen= seitigen Einwirkungen von Einzelzellaktivitäten auf das EEG und umgekehrt kann hier nichts ausgesagt werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. An 21 Katzen ("encéphale-isolé", Tracheotomie, künstliche Beatmung, Ableitung aus der sensomotorischen Region) wurde ein "ultrakurz" wirkendes Narkoticum in seiner Wirkung auf einzelne corticale Neurone und das EEG untersucht.

2. EEG-Veränderungen, Frequenzverlangsamung und "Burst"-Bildungen sind ähnlich wie bei anderen Narkotica auf Barbitursäurebasis.

3. Nach anfänglicher Verlangsamung der Entladungshäufigkeit (Narkosebeginn) ist bei den meisten Neuronen eine kurze Frequenzbeschleunigung zu erkennen (Aktivierungsstadium), der eine Verminderung der Entladungen mit tiefer werdender Narkose folgt.

4. Mit zunehmender Narkosetiefe und Frequenzverlangsamung im EEG treten synchronisierte Entladungen der Einzelzellen im sensomotorischen Cortex auf.

5. Diese Synchronisierung von EEG und Neuronenaktivität wurde statistisch untersucht und gesichert.

6. Nicht übereinstimmend mit dem äusseren klinischen Eindruck hält die Narkosewirkung im EEG und in den Einzelzellen über weit längere Zeiträume an.

L i t e r a t u r

1. Adrian,E.D. and Matthews,B.H.C.:
The Berger rythm. potential changes from the occipital lobes in man.
Brain 57:356 (1934)

2. Bark,J.:
Anaesthesist 1:178 (1952)
Über die Bestimmung der Narkosetiefe mit dem Elektrencephalogramm. Anaesthesist 3:73 (1954)
Langenb. Arch. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 279:569 (1954)
Wirkung von Sauerstoffmangel und Narkosemitteln auf die Hirnrinde. Anaesthesist 1:6o (1957)

3. Bark,J. et alii:
Lehrbuch der Anaesthesiologie. Springer 1955.

4. Baumgarten,R. and Jung,R.:
Microelectrode studies on visual cortex.
Rev. Neurol. 87:151 (1952)

5. Beck,A.:
Die Bestimmung der Lokalisation der Gehirn- und Rückenmarksfunktionen vermittels der elektrischen Erscheinungen.
Zentralbl. f. Physiol. 4:473 (189o)

6. Beecher,H.K.:
Chemical constitution and anesthetic potency in relation to cortical potentials.
J. Neurophysiol. 3:347 (194o)

7. Beecher,H.K. and Mc.Donough,F.K.:
Cortical action potentials during anesthesia.
J. Neurophysiol. 2:289 (1939)

8. Beecher,H.K., Mc.Donough,F.K. and Forbes,A.:
Effects of blood pressure changes on cortical potentials during anesthesia.
J. Neurophysiol. 1:324 (1938)

9. Berger,H.:
Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.
Arch. f. Psychiatr. 87:527 (1929) ; 94: 16 (1931)
99:555 (1933) ;1o1:425 (1933)

1o. Bickford,R.G.:
Automatic electroencephalographic control of general anesthesia.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 2:93 (195o)

11. Bickford,R.G. and Cairns,H.C.:
Report to Director General Royal Army Medical Corps, 1944.
Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 28:147 (1953)

12. Bickford,R.G.,Faulconer,A.,Sem-Jacobsen,C.W., Petersen,M.C.,Dodge,H.W. and Schnugg,F.J.:
Some effects of barbiturate anesthesia on the depth electroencephalogram.
Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 28:162 (1953)

13. Brazier,M.A.B.:
Studies of electrical activity of the brain in relation to anesthesia.
In Abramson,H.H.: Conference on Neuropharmacology. New York, Josiah Macy, Jr. Foundation 1o7 (1954)

14. Brazier,M.A.B.:
The action of anesthetics on the nervous system: With special reference to the brain stem reticular system. In Delafresnaye,J.F.: Brain mechanisms and consciousness. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 163 (1954)

15. Brazier,M.A.B. and Finesinger,I.E.:
Action of barbiturates on cerebral cortex. Electroencephalographic studies.
Arch. Neurol. Psychiatr. 53:51 (1945)

16. Caspers,H.:
Über Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung an der Hirnrinde.
Pflügers Archiv 269:157 (1959)

17. Caspers,H.:
Die Entstehungsmechanismen des EEG.
Jansen,R.: Klinische Electroencephalographie.
7. Kongress der Deutschen EEG-Gesellschaft.
Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1961.

18. Caton,R.:
The electric currents of the brain.
Brit. Med. J. 2:278 (1875)

19. Courtin,R.F.:
Electroencephalography during surgical anesthesia with nitrous oxide, oxygen and ether. Thesis, Graduate School, University of Minnesota 1950.

20. Courtin,R.F.,Bickford,R.G. and Faulconer,A.:
The classification and significance of electroencephalographic patterns produced by nitrous-oxide-ether anesthesia during surgical operations.
Proc. Staff Meet., Mayo Clinic. 25:197 (1950)

21. Creutzfeldt,O.:
XX. Congr. Internat. Physiol. Bruxelles, Commun. 202 (1956)

22. Creutzfeldt,O.,Bark,H.J. and Fromm,G.G.:
Alteration in activity of cortical neurons during anesthesia compared with hypoxia.
Cerebral Anoxia and the EEG. Edited by Henri Gastaut and J. Stirling Meyer 1957.

23. Creutzfeldt,O.,Baumgartner,G. and Jung,R.:
Convergence of specific and unspecific afferent impulses on neurons of the visual cortex.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 8:163 (1956)

24. Creutzfeldt,O.,Kasamatsu,A. und Vaz-Ferreira,A.:
Aktivitätsänderungen einzelner corticaler Neurone im akuten Sauerstoffmangel und ihre Beziehungen zum EEG bei Katzen.
Pflügers Archiv 263:647 (1957)

25. Davis,H. and Davis,P.A.:
Arch. of Neur. 36:1214 (1936)

26. Derbyshire,A.J.,Forbes,A.,Rempel,B. and Lambert,E.F.:
The effect of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat.
Am. J. Physiol. 116:577 (1936)

27. Forbes,A.:
A critique of frequency analysis in neurophysiology.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 2:2o4 (195o)

28. French,J.D.,Verzeano,M. and Magoun,H.W.:
A neural basis of the anesthetic state.
A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr. 69:519 (1953)

29. Friedman,E.:
A new convulsant anesthetic agent.
(Compound 22451).
J. Neuropsychiatr. 1:54 (1959)

3o. Friedman,E.:
New convulsant anesthetic agents.
Diseases of the Nervous System, Vol. XXI:7 (196o)

31. Gibbs,F.A.,Davis,H. and Lennox,W.G.:
The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness.
Arch. Neurol. Psychiatr. 34:1133 (1935)

32. Gibbs,F.A. and Gibbs,E.L.:
Atlas of EEG. Cambridge Massachusetts,
Addison Wesley Press 195o.

33. Gibson,W.R.,Doran,W.J.,Wood,W.C. and Swanson,E.E.:
Pharmacology of stereoisomers of 1-methyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)-5-allyl barbituric acid.
J. Pharmacol. and Exper. Therap. 125:23 (1959)

34. Grass,A.M. and Gibbs,F.A.:
A Fourier transform of the electroencephalogram.
J. Neurophysiol. 1:521 (1938)

35. Grüsser,O.J. und Creutzfeldt,O.:
Pflügers Archiv 263:668 (1957)

36. Guedel,A.E.:
Inhalation anesthesia.
New York: Macmillan and Co. 1937.

37. Hoagland,H.M.,Rubin,M.A. and Cameron,D.E.:
Am. J. Physiol. 12o:559 (1937)

38. Höchel,G.:
Der Wellenindex, eine Methode zur zahlenmässigen Auswertung des menschlichen Elektrencephalogramms.
Ztschr. f. ges. Neurol. u. Psychiatr.
174:281 (1942)

39. Jung,R.:
EEG-Korrelate von Bewusstseinsveränderungen: Tierexperimentelle Grundlagen. EEG-Untersuchungen bei Bewusstseinsveränderungen des Menschen ohne neurologische Erkrankungen.
I. Congr. Internat. Sci. Neurol., Deuxième Journée commune, pp. 148 (1957)
Hirnelektrische Befunde bei Kreislaufstörungen und Hypoxieschäden des Gehirns.
Verhandl. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.
19:17o (1953)

4o. Jung,R. und Baumgartner,G.:
Hemmungsmechanismen und bremsende Stabilisierung an einzelnen Neuronen des optischen Cortex.
Pflügers Archiv 261:434 (1955)

41. Kernen,R.:
Acta de l'Inst. d'Anestésiol. 5:241 (1956)

42. Kiersey,D.K.,Bickford,R.G. and Faulconer,A.:
Electroencephalographic patterns produced by Thiopental sodium during surgical operations: Description and classification.
Brit. J. Anesthesia 23:141 (1951)

43. Lennox,W.G.,Gibbs,F.A. and Gibbs,E.L.:
Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 36:1236 (1936)

44. Li,C.H.,Cullen,C. and Jasper,H.:
Laminar microelectrode studies of specific somatosensory cortical potentials.
J. Neurophysiol. 19:111 (1956)

45. Li,C.L. and Jasper,H.:
Microelectrode studies of electrical activity of the cerebral cortex in the cat.
J. Physiol. 121:117 (1953)

46. Linder,A.:
Lineare Regressionsanalyse.
Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure.
2. Auflage, Birkhäuser, Basel u. Stuttgart 1957.

47. Magoun,H.W.:
Ascending reticular activating system in brain stem.
Arch. Neurol. and Psychiatr. 67:145 (1946)

48. Martin,A.R. and Brauch,C.L.:
Spontaneous activity of Betz-Cells in cats with midbrain lesions.
J. Neurophysiol. 21:368 (1958)

49. Moruzzi,G.:
Brain mechanisms and consciousness.
Oxford 21 (1954)

5o. Moruzzi,G.:
XX. Intern. Physiol. Congr. Rapports 269 (1956)

51. Moruzzi,G. and Magoun,H.W.:
Brain stem reticular formation and activation of the EEG.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1:455 (1949)

52. Neminski,W.W.:
Ein Versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen.
Zentralbl. f. Physiol. 27:951 (1913)

53. Possati,Serafino,Faulconer,Albert,Jr.,Bickford,R.G. and Hunter,R.C.:
Electroencephalographic patterns during anesthesia with cyclopropane: Correlation with concentration of cyclopropane in arterial blood.
Anesth. and Analg. 32:13o (1953)

54. Range,R.W.:
Der Einfluss von Narkotica auf die Tätigkeit der Grosshirnrinde des Kaninchens.
J. Psychol. u. Neurol. 46:364 (1934)

55. Redish,C.H.,Vore,R.E.,Chernish,S.M. and Gruber,C.M.:
A comparison of Thiopental sodium and Methohexital sodium in oral surgery patients.
Oral Surg., Oral Med., Oral Path. 11:603 (1958)

56. Schmidt,R.P.,Thomas,L.B. and Ward,A.A.Jr.:
The hyper-exitable neurone. Microelectrode studies of chronic epileptic foci in monkey.
J. Neurophysiol. 22:285 (1959)

57. Schneider,J.,Woringer,E.,Brogly,G. et Gloor,P.:
Etudes des variations de l'activité électrique du cortex cérébral et des certaines formations sous-corticals chez 37 chats soumis l'influence des anesthésiques généraux useles. Le rôle des systèmes d'intégration et de projection diffuse dans le méchanism de l'anesthésie générale.
Rev. Neurol. 85:178 (1951)

58. Schneider,J.,Woringer,E.,Thomalske,G. et Brogly,G.:
Bases électrophysiologiques des méchanismes d'action du Pentothal chez le chat.
Rev. Neurol. 87:433 (1952)

59. Schneider,J.:
L'anesthésie générale vue sous l'angle électro-encéphalographique.
Anaesthesist 5:119 (1956)

6o. Schneider,J. et Thomalske,G.:
Zbl. Neurochir. 16:185 (1956)

61. Tasaki,I.,Polley,E.H. and Orrego,F.:
Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex.
J. Neurophysiol. 17:454 (1954)

62. Tönnies,F.:
Die physikalischen Grundlagen des EEG.
Jansen,R.: Klinische Electroencephalographie.
7. Kongress der Deutschen EEG-Gesellschaft.
Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer 1961.

63. Weyl,R.,Unal,B. and Alper,Y.:
Clinical evaluation of a new ultrashort-acting oxygen barbiturate for intravenous anesthesia.
Surg., Gynec. and Obst. 1o7:588 (1958)

64. Wyant,G.M. and Chang,C.A.:
Sodium Methohexital: A clinical study.
Canad. Anesth. Soc. J. 6:4o (1959)

Herrn Hofrat Professor Dr. med. W. D i c k danke ich ergebenst, dass er mir in seinem Hause die Möglichkeit zu diesen interessanten Untersuchungen gegeben hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. J. B a r k für die freundliche Überlassung des Themas und seine Hilfe, die er der Arbeit entgegen= brachte.

Für die Übernahme der Arbeit nach dem frühen Tode meines verehrten Doktorvaters, bin ich Herrn Oberarzt Dr. med. G. C l a u b e r g sehr dankbar.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr.-Ing. H. T i s c h n e r, dem Direktor des Instituts für Schwingungsforschung und Herrn Dipl.-Phys. G a i s e r, ebendort, für Rat und Unterstützung in statistischen Fragen.

Auch Herrn Dr. med. H. M e n z e l, der mich in die Methodik einführte, gilt mein herzlichster Dank.

L e b e n s l a u f .

Am 19. 7. 1936 wurde ich, Ulrich Georg Oertel, in Rheinböllen im Hunsrück, als Sohn des 1959 verstorbenen praktischen Arztes Dr. med. Rudolf Oertel und seiner Ehefrau Friedericke, geborene Pilger, geboren.

Ab Herbst 1942 besuchte ich die Volksschule in meinem Heimatort. Nach anfänglichem Besuch des Gymnasiums in Simmern im Hunsrück legte ich im Frühjahr 1956 im staatlichen, neusprachlichen Gymnasium in Sobernheim an der Nahe die Reifeprüfung ab.

Ein halbjähriges Praktikum in einem Eisenwerk in Duisburg ging meinem Medizinstudium voraus, das ich im Wintersemester 1956 in Tübingen begann. Nach drei Semestern immatrikulierte ich mich in Freiburg, wo ich im Herbst 1959 das Physikum bestand. Nach einem weiteren Semester in Freiburg und Marburg kehrte ich im Wintersemester 196o nach Tübingen zurück und legte hier im Sommer 1963 mein Staatsexamen ab.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen